

## Война и мир: непростое лечение инфекций мочевых путей и фосфомицина трометамол

Палагин И.С.<sup>1,2</sup>, Перепанова Т.С.<sup>3</sup>, Пушкарь Д.Ю.<sup>4</sup>, Козлов Р.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>3</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Иван Сергеевич Палагин

Эл. почта: ivan.palagin@gmail.com

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, *Escherichia coli*, фосфомицин, антибиотикорезистентность, эффективность, безопасность, терапия.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании Zambon. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Zambon.

Аллюзия на известное литературное произведение в заголовке статьи неслучайна: как и в случае романа Л.Н. Толстого, это название имеет глубокий философский смысл. Термину «война» здесь соответствуют те враждебные изменения со стороны микроорганизмов, которые привели к проблеме антимикробной резистентности во всем «мире». Это та «война», которую сегодня нам приходится вести с устойчивыми к антибиотикам бактериями. А «миром» в этом контексте можно считать всю вселенную, всех людей, все общество и его реакцию на происходящее. С другой стороны, понятие «мир» обозначает нечто противоположное «войне», и таким образом создается резкий контраст между чем-то несущим угрозу жизни и спокойствием, заболеванием и выздоровлением. С этой же целью в представленном обзоре авторы обращаются к оригинальной композиционной структуре романа. В статье последовательно рассмотрено, насколько оправдано место фосфомицина трометамола в качестве препарата первой линии при лечении острого неосложненного цистита у женщин с учетом последних исследований, публикаций и общемировых тенденций.

Review

## War and Peace: the difficult treatment of urinary tract infections and fosfomycin trometamol

Palagin I.S.<sup>1,2</sup>, Perepanova T.S.<sup>3</sup>, Pushkar D.Yu.<sup>4</sup>, Kozlov R.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>3</sup> Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Contacts:

Ivan S. Palagin

E-mail: ivan.palagin@gmail.com

Key words: urinary tract infections, *Escherichia coli*, fosfomycin, antimicrobial resistance, efficacy, safety, therapy.

Conflicts of interest: this article is supported by Zambon. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of Zambon.

The title of this review “War and peace” is not accidental and the analogies with a well-known literary masterpiece have absolutely justified ground. As in the case of Lev Tolstoy’s novel this title has a profound philosophical meaning, although at first glance it may seem quite obvious. The word «war» may well correspond to those hostile changes of microorganisms leading to the current problem of antimicrobial resistance recognized worldwide. This is the “war” we have to wage against the antibiotic-resistant bacteria today. And the «peace» in this context is considered as the world, the entire universe, all people, the whole society and its reaction to what is happening. On the other hand, the word «peace» means something opposite in meaning to the word «war». Thus, the essence of the title bears a sharp contrast between military actions and peacetime, between something that carries a threat to life and peace, or illness and recovery. Preserving original novel’s structure the authors of this review consistently consider justification of fosfomycin trometamol as a first-line drug in the treatment of acute uncomplicated cystitis in women taking into account the latest research, publications and global trends.

Современные европейские, американские и российский руководства для лечения неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП) у взрослых женщин в качестве препарата первой линии терапии рекомендуют фосфомицину трометамол [1–3]. Как может этот антимикробный препарат (АМП) продолжать оставаться актуальным и «современным», несмотря на свое многолетнее использование? Действительно ли это проверенное и эффективное оружие во всем мире во время «войны», которую мы ведем против бактерий?

## ТОМ 1. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

### Резистентность уропатогенов к фосфомицину трометамолу и другим АМП

Резкий рост антибиотикорезистентности во всем мире является общепризнанной проблемой всех заинтересованных в успешном лечении сторон: врачей, пациентов, фармацевтических компаний и организаторов здравоохранения.

Бактерии способны инактивировать антибиотики, модифицировать и разрушать антимикробные молекулы. Например, с помощью продукции бета-лактамаз (хромосомных AmpC или бета-лактамаз расширенного спектра – БЛРС) – обширной группы гидролизующих ферментов, инактивирующих бета-лактамы препараты. В современном мире AmpC- и БЛРС-продуцирующие изоляты *Escherichia coli*, резистентные ко многим АМП, распространены повсеместно [4, 5], становясь неотъемлемой частью микробиома здоровых людей, являющихся бессимптомными носителями [6].

Принимая во внимание ограниченность новых АМП в современной медицинской практике, важно определить, насколько бактерии сохраняют чувствительность к старым препаратам. Одним из последних международных исследований, поддержанных Европейской урологической ассоциацией (EAU) и Европейской секцией по инфекциям в урологии (ESIU), стало исследование «SURF» (SUsceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin in comparison with other antimicrobial agents), проведенное с целью определения чувствительности уропатогенов, выделенных у женщин с ИМП. Также определялось клиническое значение результатов микробиологического анализа для эмпирической терапии неосложненных ИМП у женщин.

Всего в исследовании участвовали 20 центров из 5 стран (Бельгия, Италия, Россия, Испания, Велико-

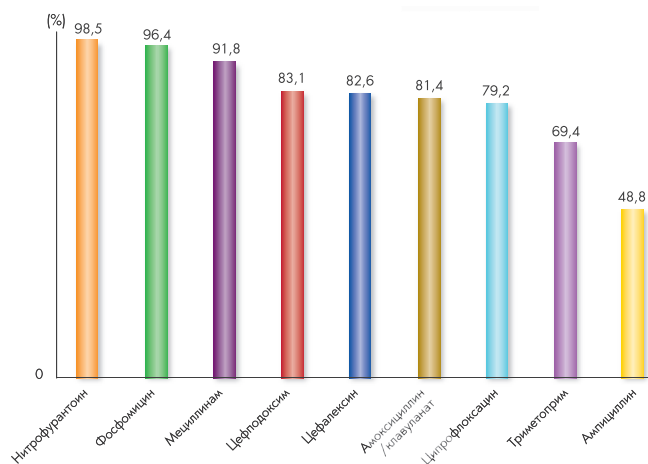


Рисунок 1. Чувствительность к АМП изолятов *E. coli* по данным исследования «SURF» (n = 2062) [7]

британия]. В апреле–ноябре 2019 г. из образцов мочи женщин с внебольничными инфекциями нижних мочевых путей были получены бактериальные изоляты. Для всех собранных штаммов проводилась первичная идентификация и определение чувствительности к АМП. В результате было проанализировано 2848 изолятов: 473 (16,6%) из Бельгии, 581 (20,4%) из Италии, 565 (19,8%) из Испании, 393 (13,8%) из Великобритании и 836 (29,3%) из России. Ожидается *E. coli* встречалась значительно чаще других выделенных возбудителей (72,5%); второй по частоте встречаемости была *Klebsiella pneumoniae* (8,3%) [7].

По результатам данного исследования, только 3 анализируемых препарата обладали *in vitro* активностью более 90% в отношении *E. coli* – нитрофурантоин (98,5%), фосфомицин (96,4%) и мециллинам (91,8%) [8] (Рисунок 1). Последний препарат в настоящее время на территории России не зарегистрирован. Чувствительность кишечной палочки к ципрофлоксацину, по данным исследования SURF, во всех странах-участниках составила 79,2%. Частота выявления полирезистентных изолятов (т.е. резистентных к более чем 3 АМП разных классов) *E. coli* составила для Италии – 33,3%, России – 30,0%, Бельгии – 15,6%, Великобритании – 11,1% и Испании – 10,0%. При отдельном анализе БЛРС-продуцирующих изолятов *E. coli* чувствительность к фосфомицину составила 92% [8].

Таким образом, показатели чувствительности основного уропатогена к фосфомицину, по результатам последнего европейского исследования «SURF», участ-

Таблица 1. Критерии интерпретации МПК фосфомицина [9, 10]

Критерии	МПК, мг/л			Комментарии
	Ч	У	Р	
EUCAST, v.11.0 (2021)	≤ 8	–	> 8	Пероральный фосфомицин + <i>E. coli</i> + неосложненные ИМП
	≤ 32	–	> 32	Внутривенный фосфомицин + Enterobacterales
CLSI, M100–ED30 (2020)	≤ 64	128	≥ 256	<i>E. coli</i>

ником которого была в том числе и Россия, остаются высокими.

Отдельно стоит отметить, что американские (CLSI) и европейские критерии интерпретации чувствительности (EUCAST) к фосфомицину несколько отличаются (Таблица 1):

- в европейских рекомендациях имеются отдельные критерии для внутривенного и перорального фосфомицина, причем для последнего отмечено, что критерии указаны исключительно для изолятов *E. coli*, выделенных при неосложненных ИМП. Это по сути означает максимальное соответствие критериев интерпретации для пациенток с острым неосложненным циститом по всем признакам: «препарат» – «путь введения» – «основной возбудитель» – «нозология» – «субпопуляция пациентов» [9];
- в американских рекомендациях критерии для фосфомицина (без указания лекарственной формы) имеются для *E. coli* без указаний на «осложненный» характер мочевого инфекции [10].

Методологически утвержденный и одобренный подход к определению чувствительности в обоих руководствах идентичный – метод разведений в агаре с добавлением в среду глюкозо-6-фосфата в концентрации 25 мг/л, что не оставляет места для возможных спекуляций по этому вопросу.

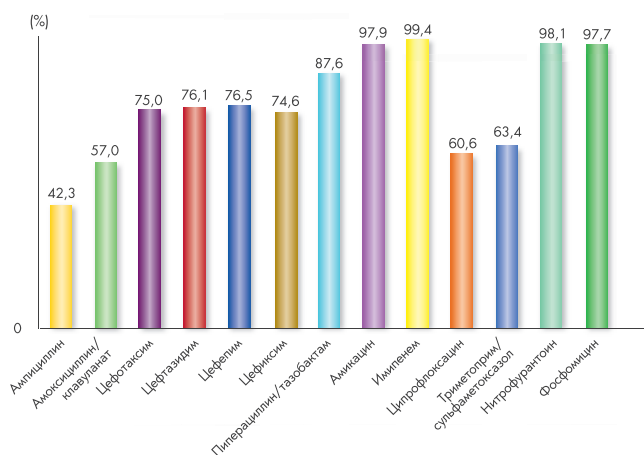
Несмотря на разные критерии интерпретации в Европе и Америке, показатели резистентности *E. coli* к фосфомицину и в Европе, и в США одинаково низкие. В Таблице 2 приведены результаты исследования чувствительности изолятов кишечной палочки, выделенных у пациентов с ИМП в Канаде, с использованием американских критериев интерпретации. Чувствительность к фосфомицину была близкой к 100% для всех изолятов, включая полирезистентные бактерии. Более того, показатели чувствительности к фосфомицину были выше, чем у других назначаемых для лечения ИМП препаратов [11].

**Таблица 2.** *In vitro* активность пероральных АМП в отношении изолятов *E. coli*, выделенных из образцов мочи в Канаде [11]

Характеристика (число изолятов)	Препарат	Интерпретация МПК	
		Ч, %	Р, %
Все <i>E. coli</i> (868)	Фосфомицин	99,4	0,1
	Амоксициллин/клавуланат	81,3	5,7
	Ципрофлоксацин	77,4	22,5
	Нитрофурантоин	96,1	1,5
	Триметоприм/сульфаметоксазол	74,7	25,3
Полирезистентные* <i>E. coli</i> (15)	Фосфомицин	100	0
	Амоксициллин/клавуланат	13,3	66,7
	Ципрофлоксацин	0	100
	Нитрофурантоин	60,0	40,0
	Триметоприм/сульфаметоксазол	6,7	93,3

Ч – чувствительность, Р – резистентность.

\* Резистентность к  $\geq 3$  АМП разных классов.



**Рисунок 2.** Чувствительность внебольничных изолятов *E. coli* в России по данным исследования «ДАРМИС-2018» ( $n = 523$ ) [12]

Результаты приведенных европейских и американских исследований соотносятся с данными последнего крупного многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» (Рисунок 2), в котором чувствительность изолятов *E. coli*, выделенных у взрослых с внебольничными ИМП в России ( $n = 523$ ), составила 97,7% при частоте продукции БЛРС, по данным фенотипических методов, равной 27,0% [12].

Стоит подчеркнуть, что фосфомицин проявляет *in vitro* активность не только в отношении основного возбудителя ИМП – кишечной палочки. Данный препарат активен против других энтеробактерий, а также грамположительных микроорганизмов, хотя его значения МПК в отношении *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. и *S. saprophyticus* несколько выше, чем в целом для *E. coli* и *Proteus mirabilis* (Таблица 3).

Таким образом, несмотря на длительную успешную историю использования фосфомицина, большин-

Таблица 3. МПК фосфомицина в отношении наиболее распространенных возбудителей острого цистита [11]

Микроорганизм	Число проанализированных изолятов	Фосфомицин		
		МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон, мг/л
<b>Грамотрицательные бактерии</b>				
<i>Escherichia coli</i>	9338	0,5–4	2–16	0,03–512
<i>Klebsiella spp.</i>	995	8–16	32–128	≤ 2 – 512
<i>Proteus mirabilis</i>	1472	≤ 2–4	32 – > 128	≤ 1 – > 512
<b>Грамположительные бактерии</b>				
<i>Enterococcus spp.</i>	137	16–32	64	0,25 – > 256
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	227	64–128	256 – > 512	≤ 2 – > 512
<i>Streptococcus agalactiae</i>	50	32	64	2–64

ство уропатогенов, и в частности *E. coli*, сохраняют к нему чувствительность во многих странах мира, включая Россию. Сообщения об устойчивости микроорганизмов к фосфомицину сравнительно редкие, что при уровнях резистентности, скомпрометировавших многие АМП, и отсутствии новых эффективных молекул придает большое клиническое значение данному препарату. Результаты последних исследований свидетельствуют, что фосфомицин не уступает в *in vitro* активности остальным препаратам первой линии, подтверждая свое позиционирование при эмпирической терапии ИМП.

## ТОМ 2. ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

### Антимикробная активность и фармакологические характеристики фосфомицина трометамола

Низкие показатели резистентности уропатогенов, сохраняющиеся на протяжении длительного времени использования фосфомицина, логично объясняются механизмом действия препарата. Фосфомицин необратимо ингибирует MtrA – фермент, катализирующий пер-

вый этап биосинтеза пептидогликана, необходимого для синтеза клеточной стенки. Данный механизм действия уникален и отличается от механизма действия других ингибиторов синтеза бактериальной клеточной стенки, например, бета-лактамов или гликопептидов. Фосфомицин активен *in vitro* в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий [13].

Препарат хорошо растворяется в воде и широко распределяется в тканях, всасываясь из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь. Через 2–2,5 ч. после приема внутрь 3 г фосфомицина максимальная концентрация в плазме составляет 22–32 мг/л. Период полувыведения препарата из плазмы – 5,7 ч., а биодоступность – 34–41%. Фосфомицин не метаболизируется в организме, не связывается с белками плазмы, но 54–65% препарата путем клубочковой фильтрации поступает в мочу. Пиковая концентрация препарата в моче достигает > 4000 мг/л (Рисунок 3) [14] и, по данным отдельных исследований, способна сохраняться на уровне > 100 мг/л в течение 48 ч. [15]. Концентрация препарата в моче выше МПК для чувствительных к фосфомицину изолятов *E. coli* (8 мг/л) [9] сохраняется более 3 суток [16].

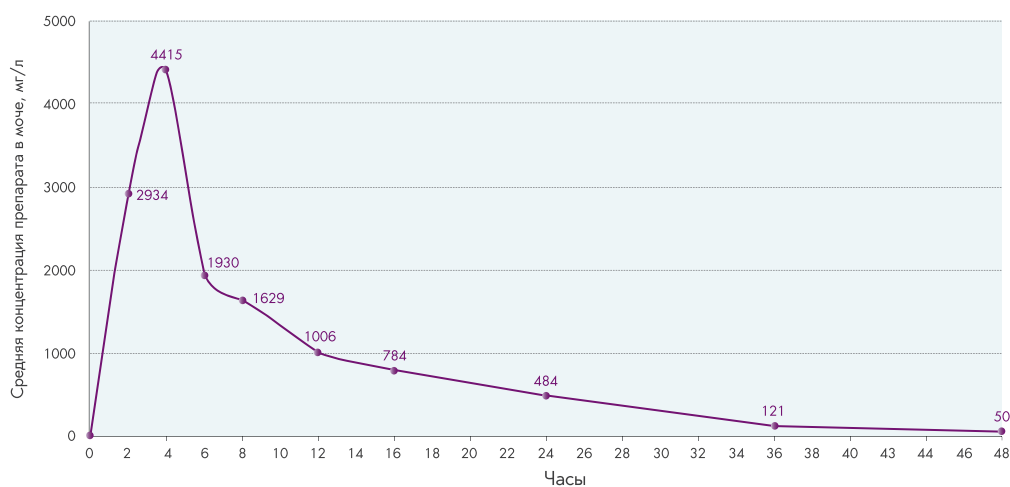


Рисунок 3. Изменение средней концентрации фосфомицина трометамола в моче [14]

Фосфомицин демонстрирует концентрационно-зависимый киллинг: оценка бактериального роста после добавления фосфомицина в течение 24 ч. показала снижение роста пропорционально концентрации препарата. Для *E. coli* полная эрадикация наблюдалась через 6–8 ч. при концентрации фосфомицина  $\geq 4 \times$  МПК. Несмотря на это, фармакодинамическая активность препарата является время-зависимой, поскольку при различных режимах применения наблюдалась такая же скорость и величина бактерицидной активности. За исключением метоклопрамида, лекарственных взаимодействий фосфомицина с другими препаратами не отмечается. Коррекция дозы препарата у пожилых, беременных женщин, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не требуется [11, 13].

### ТОМ 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ

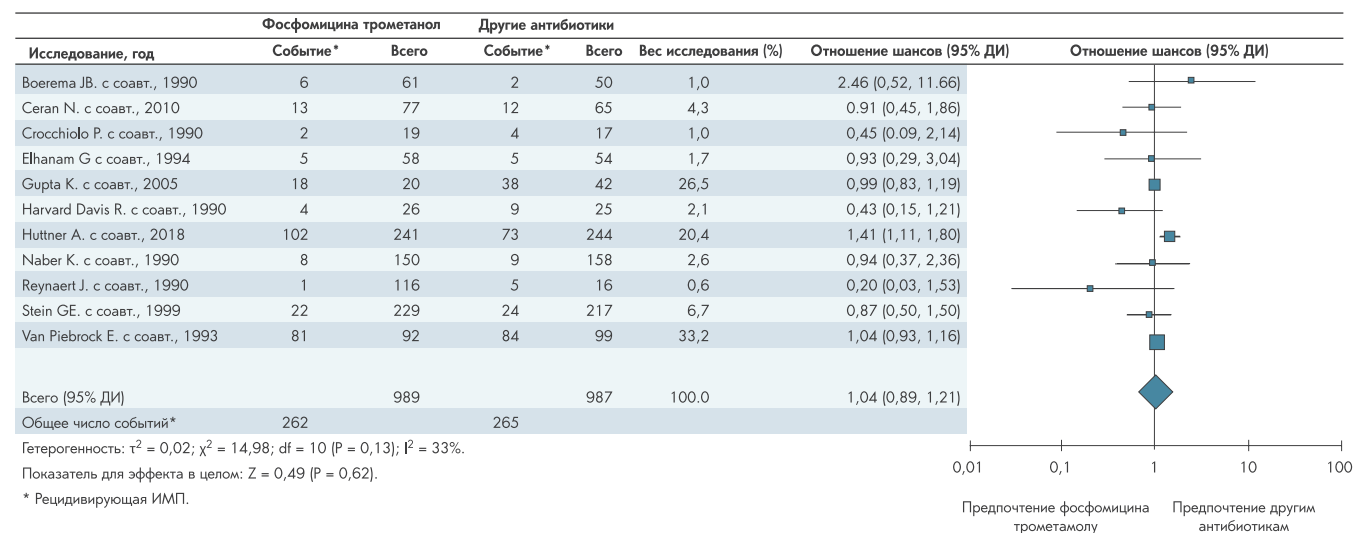
#### Сравнение эффективности фосфомицина трометамола и других АМП при лечении неосложненных ИМП у женщин

Эффективность терапии представляет основную потребность здравоохранения. В течение последних лет в связи с изменением картины резистентности возбудителей и внедрением стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) терапия острых неосложненных ИМП изменилась. Рост устойчивости к фторхинолонам и ко-тримоксазолу, значительный рост продукции БЛРС среди энтеробактерий, накопление данных о нежелательных лекарственных реакциях АМП, директива Комитета по оценке фармаконадзорных рисков Европейского агентства по лекарственным средствам (PRAC) 2018 г. внесли коррективы в активно использовавшиеся до этого схемы лечения ИМП во всем мире [17, 18]. Оставаясь препаратом первой линии в лече-

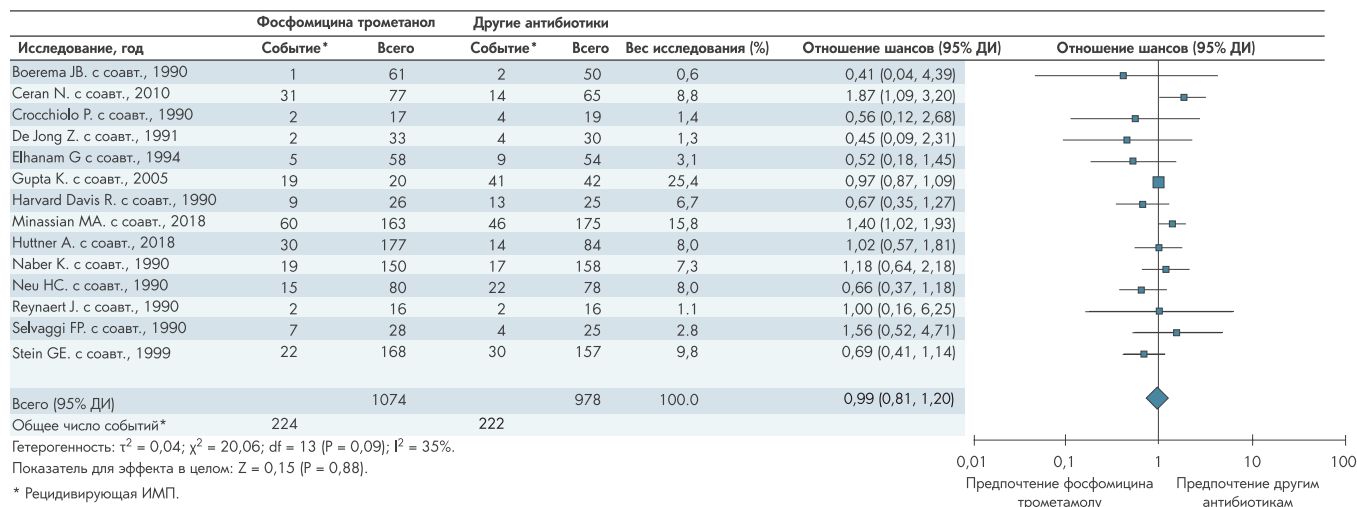
нии острого неосложненного цистита, насколько эффективен фосфомицин по сравнению с другими АМП?

Для сравнения эффективности и безопасности использования фосфомицина и других АМП у женщин с неосложненным циститом Саї Т. и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований [19]. Поиск клинических исследований проводили в базах данных PubMed, Scopus и Cochrane Central (центральный регистр контролируемых исследований) по поисковому запросу «фосфомицин» И «инфекция мочевых путей ИЛИ цистит» с применением фильтров «клиническое исследование», «люди», «женщины», «взрослые» и английский язык источника. После изучения 539 оригинальных публикаций в метаанализ было включено 15 исследований и 2295 взрослых небеременных женщин старше 18 лет с микробиологически подтвержденным и/или клинически предполагаемым острым неосложненным циститом.

Первичной конечной точкой исследования была клиническая или микробиологическая эффективность, определяемая как полное (излечение) и/или неполное исчезновение симптомов в конце лечения (улучшение) и/или эрадикация возбудителя (без рецидива бактериурии после лечения). Из 15 отобранных исследований 14 подходили для анализа микробиологической эффективности (эрадикации возбудителя), 11 (в общей сложности 1976 пациенток) – для анализа клинической эффективности и 11 (в общей сложности 1816 пациенток) – для анализа профиля безопасности. Все включенные исследования были проведены в период с 1990 по 2018 г., причем 12 из 15 – до 2000 г. Все пациентки в исследованиях были рандомизированы и получали либо однократно 3 г фосфомицина, либо терапию фторхинолонами (норфлоксацин/ципрофлоксацин) (3 исследования); тримоксазолом/ко-тримоксазолом (3 исследования); нитрофурантоином (3 исследования); бета-лактамами (цефалексин/



**Рисунок 4.** Метаанализ клинической эффективности терапии фосфомицина трометамолом и другими АМП у женщин с острым неосложненным циститом [19]



**Рисунок 5.** Метаанализ микробиологической эффективности терапии фосфомицина трометамолом и другими АМП у женщин с острым неосложненным циститом [19]

амоксциллин) (2 исследования); терапию > 1 АМП (ципрофлоксацин, нитрофурантоин или ко-тримоксазол).

Одна доза фосфомицина сравнивалась с одной дозой амоксициллина, норфлоксацина, офлоксацина/ко-тримоксазола или триметоприма в 5 исследованиях. В оставшихся 10 рандомизированных клинических исследованиях проводилось сравнение терапии одной дозой фосфомицина с длительными курсами других АМП.

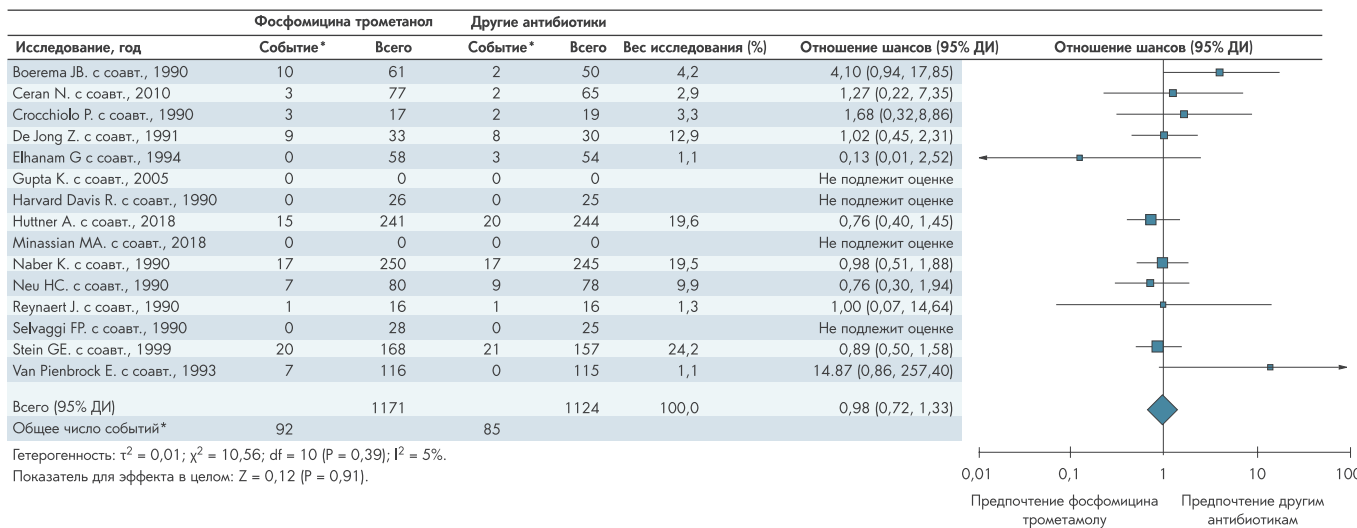
Различий в клинической эффективности у всех препаратов сравнения, по результатам 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1976 пациенток (ОШ = 1,16; 95% ДИ 0,91–1,49;  $p = 0,13$ ), обнаружено не было (Рисунок 4).

По результатам 14 рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 2052

пациенток (ОШ = 1,03; 95% ДИ 0,83–1,30;  $p = 0,09$ ), различий в микробиологической эффективности (эрадикации) обнаружено не было (Рисунок 5).

Различий в профиле безопасности в 11 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 1816 пациенток (ОШ = 1,17; 95% ДИ 0,86–1,58;  $p = 0,33$ ) также обнаружено не было (Рисунок 6). Большинство побочных эффектов фосфомицина были временными, краткосрочными и связанными с желудочно-кишечным трактом. Случаев выведения пациенток из исследования из-за развития нежелательных лекарственных реакций в любой из сравниваемых групп лечения не было.

Таким образом, авторы сделали вывод, что однократный пероральный прием фосфомицина трометамола эквивалентен схемам использования АМП сравне-



**Рисунок 6.** Метаанализ безопасности (развитие нежелательных лекарственных реакций) терапии фосфомицина трометамолом и другими АМП у женщин с острым неосложненным циститом [19]

ния с точки зрения клинической и микробиологической эффективности и безопасности у женщин с микробиологически подтвержденным и/или клинически предполагаемым острым неосложненным циститом. Однако поскольку фосфомицин применяется однократно (терапия одной дозой), то его назначение чрезвычайно удобно и связано с максимальной комплаентностью пациентов.

## ТОМ 4. БЕЗОПАСНОСТЬ

### Безопасность использования фосфомицина трометамола во время беременности

Безусловно, у беременных необходимо применять самые безопасные лекарственные препараты с отсутствием тератогенного воздействия на плод. Поэтому, продолжая рассматривать потенциальные преимущества использования фосфомицина трометамола, стоит подчеркнуть наличие рекомендаций его применения для терапии инфекций нижних мочевых путей не только у небеременных, но и у беременных женщин. Для оценки безопасности фосфомицина при беременности приведем данные недавно опубликованных исследований.

В одном из исследований оценивался тератогенный риск и исход беременности у женщин, принимавших фосфомицин в первом триместре [20]. Сбор данных выполнялся проспективно Немецким эмбриотоксическим институтом фармаконадзора в Берлине. Женщинам

предлагалось ответить на вопросы о приеме препарата, истории заболевания, патологиях беременности и неонатальной оценке через 8 недель от предполагаемой даты родов. Обе группы сравнения включали беременных женщин: первые принимали фосфомицин в течение первого триместра; вторые, отобранные случайным образом, фосфомицин в течение первого триместра не принимали. В обеих группах из анализа были исключены случаи беременности с использованием препаратов, обладающих потенциальным тератогенным эффектом, препаратов с фетотоксическим действием и препаратов для терапии злокачественных новообразований. Первичной конечной точкой был риск сильных врожденных пороков и самопроизвольного аборта (выкидыша). Вторичной конечной точкой исследования были преждевременные роды, масса тела ребенка при рождении и частота избирательно прерванных беременностей (абортов).

В результате было проведено сравнение 152 случаев беременности с историей однократного перорального приема 3 г фосфомицина и 456 случайно отобранных случаев беременности (соотношение 1:3). Общие характеристики матерей были сходными в обеих группах сравнения. Значимых различий в параметрах новорожденных также не наблюдалось. В группе фосфомицина 95% беременностей (144 из 152) закончились нормальными родами, 5 беременностей – рождением ребенка с сильными врожденными пороками развития и 3 беременности – аборт. Мертворождений в группе женщин, получавших фосфомицин во время беремен-

Таблица 4. Исходы беременности в сравниваемых группах [20]

Исход беременности	Группа фосфомицина (n = 152)	Группа контроля (n = 456*)	Степень связи	
	n	n	Отношение рисков (95% ДИ)	Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)
Роды	144	388		
Самопроизвольный аборт (выкидыш)	5	53	0,32 (0,13–0,80)	0,35 (0,14–0,90)
Плановое прерывание беременности (аборт)	3	14	0,61 (0,17–2,12)	0,84 (0,23–3,10)
Мертворождение	0	2		
Живые младенцы	146	397		
<b>Врожденные пороки развития</b>	<b>n, % (95% ДИ)</b>	<b>n, % (95% ДИ)</b>		
Серьезные врожденные пороки	1/146 0,7 (0,04–4,33)	15/399** 3,8 (2,20–6,26)		
Все врожденные пороки	15/147*** 10,2 (6,02–16,55)	83/402**** 20,6 (16,86–25,00)		
<b>Преждевременные роды</b>	<b>n, % 11/146 (7,5%)</b>	<b>n, % 49/397 (12,3%)</b>	<b>ОШ (95% ДИ) 0,58 (0,29–1,15)</b>	<b>ОШ скорр. (95% ДИ) 0,83 (0,37–1,87)</b>
	<b>Медиана (Межквартильный диапазон)</b>	<b>Медиана (Межквартильный диапазон)</b>	<b>Индекс среднеквадратического отклонения (95% ДИ)</b>	<b>Скорректированный индекс среднеквадратического отклонения (95% ДИ)</b>
Масса тела ребенка, г	3350 (3145–3660)	3310 (3000–3700)	0,02 (-0,17–0,21)	0,05 (-0,14–0,24)

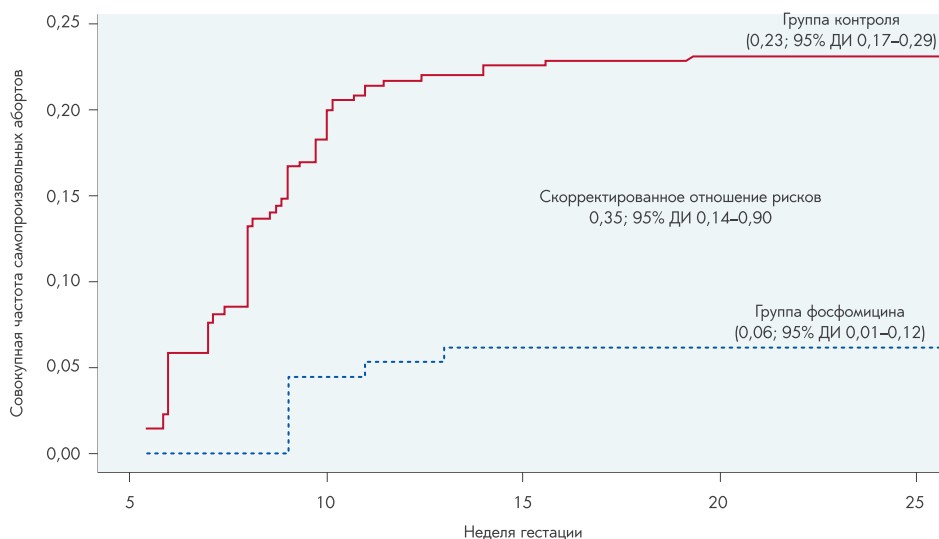
ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

\* Включая беременность близнецами, закончившуюся родами 1 здорового младенца и 1 выкидышем.

\*\* Включая 2 аборта.

\*\*\* Включая 1 аборт.

\*\*\*\* Включая 1 выкидыш и 4 аборта.



**Рисунок 7.** Совокупная частота самопроизвольных абортов (выкидышей) в сравниваемых группах [20]

ности, зафиксировано не было. В контрольной группе из 456 случаев было 53 рождения ребенка с сильными врожденными пороками развития, 14 абортов и 2 мертворождения (Таблица 4).

Совокупный процент выкидышей в группе фосфомицина был статистически значимо ниже (6,2% по сравнению с 23,1% в группе контроля) (Рисунок 7). Врожденные пороки развития встречались у 1 из 146 новорожденных в группе принимавших фосфомицин (0,7%; 95% ДИ 0,04–4,33%) и у 15 из 399 новорожденных/плодов в контрольной группе (3,8%; 95% ДИ 2,2–6,26%) (Таблица 4). Учитывая базовый риск серьезных врожденных пороков развития, равный 3–5%, повышение этих уровней в обеих группах не было.

Другие 2 исследования были выполнены в связи с требованием Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) в декабре 2018 г. повторно оценить безопасность применения фосфомицина во время беременности. Оба анализа использовали французскую базу данных «EFEMERIS», в которой содержатся записи о препаратах, назначенных и отпущенных беременным, а также исходы беременности в период с 1 июля 2004 г. по 31 декабря 2017 г.

При анализе тератогенного риска использовали традиционный подход, сравнивающий группы беременных женщин, принимавших в течение первого триместра либо фосфомицин ( $n = 2610$ ), либо нитрофурантоин ( $n = 830$ ), либо не принимавших АМП ( $n = 109479$ ), а также подход, сравнивающий родственников, которые подвергались и не подвергались воздействию препарата (1143 дискордантных пары).

При использовании традиционного сравнительного анализа не было выявлено повышения тератогенного риска при приеме фосфомицина в сравнении с приемом нитрофурантоина (ОШ = 0,79 [0,46–1,35],  $p = 0,39$ ) или отсутствием терапии АМП (ОШ = 1,02 [0,76–1,37],  $p = 0,88$ ), что также подтвердил и альтернативный под-

ход, сравнивающий пары родственников (ОШ = 0,70 [0,41–1,20],  $p = 0,19$ ) [21].

В другом исследовании с использованием базы «EFEMERIS» было проанализировано 5336 беременных женщин, принимавших фосфомицин во время всего периода беременности. Из них 44,2% принимали фосфомицин в первом триместре, 38,5% – во втором и 26,1% – в третьем. Потеря беременности произошла у 6,6% женщин, принимавших фосфомицин, в сравнении с 5,8% в целом, по данным базы «EFEMERIS» ( $p = 0,01$ ). Частота преждевременных родов и неонатальные характеристики были сходными в обеих группах. Частота врожденных пороков развития составила 2,31% в сравнении с 2,36% соответственно [22].

Таким образом, судя по результатам вышеуказанных исследований, повышения риска нежелательного исхода беременности (выкидышей, серьезных врожденных пороков развития, избирательно прерванных беременностей, мертворождений, изменения неонатальных показателей) после приема фосфомицина не наблюдалось. Все полученные результаты поддерживают рекомендацию использования фосфомицина трометамола во время беременности, в частности, в случаях резистентности или аллергических реакций к другим рекомендованным АМП.

## Заключение

В заключение стоит отметить, что ухудшение глобальной и локальной резистентности уропатогенов, новые данные о так называемом параллельном ущербе использования АМП, новые данные по безопасности используемых препаратов существенно ограничивают возможности лечения урологической инфекции. Однако все перечисленные исследования поддерживают существующие рекомендации и укрепляют позиции фосфомицина и его статус препарата первой линии в терапии острых неосложненных ИМП.



## Литература

1. EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Congress Amsterdam the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
2. Gupta K., Hooton T., Naber K., Wullt B., Colgan R., Miller L.G., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
3. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prophylaxis of infection of kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. M.: Uromedia, 2020. 110 p. Russian. (Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Уромедиа, 2020. 110 с.)
4. Oteo J., Pérez-Vázquez M., Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(4):320-326. DOI: 10.1097/qco.0b013e3283398dc1
5. Critchley I.A., Cotroneo N., Pucci M.J., Mendes R. The burden of antimicrobial resistance among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in the United States in 2017. *PLoS One*. 2019;14(12):e0220265. DOI: 10.1371/journal.pone.0220265
6. Ny S., Kozlov R., Dumpis U., Edquist P., Grondahl-Yli-Hannuksela K., Kling A-M., et al., NoDARS ESBL-carrier Working Group. Large variation in ESBL-producing *Escherichia coli* carriers in six European countries including Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(12):2347-2354. DOI: 10.1007/s10096-018-3382-8
7. Johansen T.E.B., Livermore D.M., Cai T., Tutone M. SURF (SUceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin in comparison with other antimicrobial agents): an international microbiological surveillance study. Poster presented at the 40<sup>th</sup> Congress of the Societe Internationale d'Urologie, October 10-11, 2020, virtual.
8. Cai T., Johansen T.E.B., Livermore D.M., Tutone M. Clinical implications of SURF-data (SUceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin in comparison with other antimicrobial agents) on empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. Poster presented at the 40<sup>th</sup> Congress of the Societe Internationale d'Urologie, October 10-11, 2020, virtual.
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. Available at: www.eucast.org. Accessed March, 2021.
10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30<sup>th</sup> ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. Available at: www.clsi.org. Accessed March, 2021.
11. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fosfomycin: a first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:2082693. DOI: 10.1155/2016/2082693
12. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., and DARMIS-2018 Study Group. Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):134-146. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):134-146.) DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146
13. Patel S.S., Balfour J.A., Bryson H.M. Fosfomycin trometamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*. 1997;53(4):637-656. DOI: 10.2165/00003495-199753040-00007
14. Bergan T., Mastropaolo G., Di Mario F., Naccarato R. In: Neu H., Williams J.D., editors. New trends in urinary tract infections. Basel Karger, 1988. P. 157-166. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-04985-5
15. Segre G., Bianchi E., Cataldi A., Zannini G. Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol (Monuril). *Eur Urol*. 1987;13(Suppl 1):56-63. DOI: 10.1159/000472864
16. Kuiper S.G., Dijkmans A.C., Wilms E.B., Kamerling I.M.C., Burggraaf J., Stevens J., van Nieuwkoop C. Pharmacokinetics of fosfomycin in patients with prophylactic treatment for recurrent *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(11):3278-3285. DOI: 10.1093/jac/dkaa294
17. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Press release. November 16, 2018 EMA/795349/2018. Available at: www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone. Accessed March, 2021.
18. Bonkat G., Wagenlehner F. In the line of fire: should urologists stop prescribing fluoroquinolones as default? *Eur Urol*. 2019;75(2):205-207. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.057
19. Cai T., Tamanini I., Tascini C., Köves B., Bonkat G., Gacci M., et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary

- tract infections in women: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2020;203(3):570-578. DOI: 10.1097/JU.0000000000000620
20. Philipps W., Fietz A.K., Meixner K., Bluhmki T., Meister R., Schaefer C., et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection.* 2020;48(1):57-64. DOI: 10.1007/s15010-019-01342-1
21. Araujo M., Benevent J., Sicard D., Damase-Michel C. Teratogenic risk of fosfomycin during the first trimester of pregnancy: a study with two complementary approaches within the EFEMERIS database. 47<sup>th</sup> Conference of the European Teratology Society (ETS), September 7-20, 2019, Cologne, Germany. *Reprod Toxicol.* 2019;88:137-138. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.05.024
22. Araujo M., Sicard D., Hurault-Delarue C., Montastruc J.L., Lacroix I., Damase-Michel C., et al. Exposure to fosfomycin trometamol during pregnancy: a descriptive study using the EFEMERIS database. the Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, and INSERM Clinical Research Centers (CIC) Meeting, June 12-14, 2019, Lyon, France. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019;33(Suppl. S1):27. DOI: 10.1111/fcp.12469

# БИФИФОРМ



## Эпоха Возрождения микробиома

Нарушение микробиома кишечника – состояние, приводящее к различной патологии.  
С началом приема Бифиформ начинается новая эпоха – эпоха возрождения нормального микробиома.



Типированные штаммы *Enterococcus faecium* ENCfa-68 и *Bifidobacterium longum* BB46 в составе лекарственного препарата Бифиформ продемонстрировали клиническую эффективность при<sup>1-4</sup>:

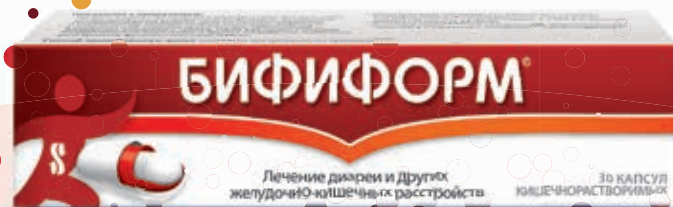
- синдроме раздраженного кишечника и других функциональных расстройствах ЖКТ;
- антибиотик-ассоциированной диарее;
- острой диарее;
- инфекции *H. pylori* в комплексной терапии;
- лактазной недостаточности и др.



**ДВУХСЛОЙНАЯ КИШЕЧНОРАСТВОРИМАЯ КАПСУЛА<sup>5</sup> ЗАЩИЩАЕТ ПОЛЕЗНЫЕ БАКТЕРИИ ОТ АГРЕССИВНОЙ СРЕДЫ ЖЕЛУДКА**



**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ БИФИФОРМ СООТВЕТСТВУЕТ ВСЕМ ТРЕБОВАНИЯМ\*<sup>6</sup> МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ ВСЕМИРНОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бифиформ. РУ П №013677/01 от 08.06.2011. 2. Ручкина И.Н. и соавт. Тер. архив 2013;2:21-26. 3. Валиева С.И. и соавт. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(4):109-114. 4. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Вопросы детской диетологии, 2019;17(5):33-46. 5. Информация от завода-изготовителя. 6. WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics. Доступно по ссылке: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>. Дата обращения: Январь 2021

\* Требования WGO к пробиотикам: Пробиотики должны быть определены по виду и штамму, должны быть живыми + кислотоустойчивыми или иметь специальный способ доставки к местам прикрепления, должны быть безопасны, должны обеспечивать необходимое количество бактерий на конец срока годности  $10^6$ - $10^9$  – доходить к местам прикрепления в необходимых количествах, должны продемонстрировать эффективность в контролируемых клинических исследованиях.